بررسی تاثیر درمان با اینترفرون آلفا بر سطوح هموسیستئین پلاسما در بیماران مبتلا به هپاتیت B

پریناز اسمعیل پور[1*]، منوچهر قوجائی[2]

۱) گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اهر، اهر، ایران

۲) گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بناب، بناب، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹٤/۱/۲٦ تاریخ پذیرش: ۱۳۹٤/۳/۲۳

چکیده

مقدمه: هایپرهموسیستئینمی برای بیماری های قلبی-عروقی به عنوان یک فاکتور خطر تلقی می گردد. برخی از مطالعات گزارش نموده اند که در افراد مبتلا به هپاتیت B سطح هموسیستئین پلاسما افزایش می یابد. هدف این مطالعه بررسی تاثیر اینترفرون آلفا بر سطح هموسیستئین افراد مبتلا به هپاتیت B بود. اینترفرون آلفا(IFN-α) یک عامل درمانی برای هپاتیت B می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه ۲۰ بیمار مبتلا به هپاتیت B شرکت کرده بودند. سطوح پلاسمایی هموسیستئین قبل و بعد از IFN-α درمانی اندازه گیری شد و داده ها با استفاده از آزمون های t-test و Correlation با یگدیگر مقایسه گردیدند.

یافته های پژوهش: سطوح هموسیستئین در افراد بیمار نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان داد($P<0.001$). اینترفرون آلفا درمانی سطوح هموسیستئین پلاسما را نسبت به قبل از درمان کاهش داد($P<0.0001$) و سطوح هموسیستئین بعد از درمان نسبت به گروه کنترل هیچ اختلاف آماری معنی داری را نشان نداد($P>0.806$).

بحث و نتیجه گیری: یافته ها نشان داد سطوح هموسیستئین پلاسما در بیماران مبتلا به هپاتیت B افزایش یافته بود و درمان با اینترفرون آلفا سطوح هموسیستئین را کاهش داد. هم چنین اینترفرون آلفا قادر بود پیشرفت آتروژنزیس را مهار کند.

واژه های کلیدی: هموسیستئین، اینترفرون آلفا(IFN-α)، هپاتیت B

* نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اهر، اهر، ایران

Email: parinazesmailpoor@yahoo.com

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

مقدمه

هموسیستئین همولوگ اسید آمینه سیستئین می باشد و برای اولین بار توسط بوتز و ویگنود، در سال ۱۹۳۲ کشف شد. اختلاف آن با سیستئین وجود یک گروه -CH- اضافی قبل از گروه تیول(-SH-) در زنجیره جانبی هموسیستئین می باشد(۱،۲). اختلال در کاتابولیسم هموسیستئین باعث تجمع آن در خون می گردد(۳). کبد محل سنتز و متابولیسم هموسیستئین بوده و تمام آنزیم هایی را که در مسیر متابولیسم هموسیستئین دخالت دارند را سنتز می نماید(۴). هپاتیت B ویروسی است که کبد را درگیر می کند(۵). چوئی و همکاران در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که سطوح هموسیستئین پلاسمایی در افراد مبتلا به هپاتیت B دچار افزایش گردیده است(۶). بالا بودن سطح هموسیستئین پلاسما عامل خطر مستقل آترواسکلروز است و حتی افزایش متوسط آن ریسک بیماری قلبی-عروقی را افزایش می دهد(۷). در سال ۱۹۶۹ مک کارلی و همکاران فرضیه ارتباط افزایش هموسیستئین پلاسما با بیماری های قلبی- عروقی را مطرح کردند(۸). شوکلا و همکاران نیز در سال ۲۰۰۲ نشان دادند که افزایش سطوح هموسیستئین از طریق کاهش سطح نیتریک اکساید و افزایش تولید سوپراکسید باعث افزایش بروز آنژیوپاتی القا شده توسط هموسیستئین می گردد(۹). هموسیستئین در پلاسما دچار خود اکسیداسیون شده و تولید گونه های فعال اکسیژن را شدت می بخشد(۱۰). اکسیداسیون LDL توسط آنیون سوپراکسید تولید شده در اثر اتواکسیداسیون هموسیستئین، نقش بسیار مهمی در آسیب های عروقی ناشی از هموسیستئین دارد(۱۱،۱۲). محصولات لیپیدی حاصل از اکسیداسیون LDL با واسطه هموسیستئین باعث تحریک فعالیت پلاکت ها و افزایش تولید فاکتورهای رشد می شود. این فاکتورها باعث القاء تکثیر سلول های عضلات صاف دیواره عروق و در نهایت باعث هایپرتروفی عروقی و پیشرفت آترواسکلروزیس می گردند(۱۳،۱۴). هم چنین به دنبال هایپر هموسیستئینمی، افزایش ورود هموسیستئین به داخل سلول ها رخ داده و این هموسیستئین به شکل احیا شده در می آید. افزایش غلظت هموسیستئین احیاء شده داخل سلولی به دلیل مصرف +NAD و گلوتاتیون باعث کاهش غلظت و فعالیت سیستم آنتی اکسیدانی می گردد. کاهش فعالیت آنتی اکسیدانی، افزایش فرآیند مسیر لیپیدپراکسیداسیون(که ناشی از تاثیر رادیکال های آزاد است) و تولید محصولات خطرناکی مثل اِندوپراکسید، ایزوپروستان و مالون دی آلدئید در پی خواهد داشت. ترکیبات اخیر آسیب شدید سلول های آندوتلیال عروق و آترواسکلروزیس را باعث می شوند(۱۵). پراساد و همکاران نیز در سال ۱۹۹۴ نشان دادند که افزایش سطوح مالون دی آلدئید باعث کاهش سطوح سیستم آنتی اکسیدانی و افزایش آسیب بافتی آئورت می گردد(۱۶).

هدف این مطالعه بررسی سطح هموسیستئین پلاسما در افراد مبتلا به هپاتیت B و تاثیر درمان با اینترفرون آلفا بر سطوح هموسیستئین پلاسما می باشد تا احتمال پیشرفت بیماری قلبی-عروقی را در قبل و بعد از درمان با اینترفرون آلفا پیش بینی نمائیم، زیرا بر اساس مطالعات انجام گرفته در این زمینه، یافته مشخص و ثابتی درباره تاثیر اینترفرون آلفا بر سطح هموسیستئین بیماران مبتلا به هپاتیت B وجود ندارد. اینترفرون ها در سال ۱۹۵۷ توسط ایساک و همکاران کشف شد و به خاطر اختلالاتی که در رشد ویروس آنفلوانزا ایجاد نمود اینترفرون نام گرفتند(۱۷). اینترفرون ها جزء خانواده بزرگ سیتوکین ها می باشند و توسط سلول های مختلف بدن مانند لنفوسیت ها و ماکروفاژها ترشح می شوند(۱۷). اینترفرون آلفا امروزه با روش نوترکیبی سنتز می شود و در درمان بسیاری از بیماری ها مثل هپاتیت C و B، کروتیت ناشی از ویروس هرپس، میلوم مالتیپل، لوسمی CML و موارد دیگری به عنوان یک عامل دارویی مصرف می شود(۱۸). برخی از مطالعات نیز نقش اینترفرون آلفا را در کاهش سطح هموسیستئین پلاسما در بیماران مبتلا به هپاتیت C نشان داده اند(۱۹).

مواد و روش ها

مطالعه حاضر از نوع مطالعات مورد-شاهدی بود و طی پرسش نامه ای، افرادی که ابتلای آن ها به بیماری هپاتیت B به تازگی تشخیص داده شده بود، از نظر عدم وجود بیماری های قلبی-عروقی و بیماری

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

تیروئیدی، عدم مصرف مواد الکلی و سیگار، عدم فعالیت در مکان های آلوده به فلزات سنگین مثل معادن مس، عدم مصرف داروهایی از قبیل کاربامازپین، متوتروکسات و فنی تئوین(سبب افزایش سطوح هموسیستئین می شوند)، متفورمین، کلستیرامین، اسید فولیک، ویتامین B12 و ویتامین B6 مورد پایش قرار گرفتند. برای افراد پایش شده در فرآیند انتخاب، آزمون HBS Ag و HBS Ab انجام شد و HBV مثبت بودن آن ها به روش الایزا و بر اساس کیت Delaware Biotech Inc ساخت آمریکا مورد تائید قرار گرفت. هم چنین برای این افراد، آزمون HBV DNA به روش PCR صورت پذیرفت و افرادی که از نظر HBV DNA منفی بودند، از روند مطالعه حذف شدند. برای افرادی که بیماری آن ها مورد تائید قرار گرفته بود، سونوگرافی کبد، شمارش پلاکت و الکتروفورز پروتئین های سرم انجام گرفت و در صورتی که سیروز کبدی وجود نداشت وارد مطالعه گردیدند. در این مطالعه گروه بیمار از ۲۰ نفر(۱۱ زن و ۹ مرد) و گروه کنترل از ۱۵ نفر(۸ زن و ۷ مرد) تشکیل شده بود. نمونه های خونی بیماران و افراد سالم به لوله های هپارینه منتقل و جهت جداسازی پلاسما در دمای اتاق در دور ۴۰۰۰RPM به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ و پلاسما تا زمان انجام بررسی و جمع آوری کل نمونه ها در دمای ۲۰°C- منجمد شد. بعد از نمونه گیری اولیه، افراد مبتلا به هپاتیت B به مدت ۳ ماه تحت درمان با اینترفرون آلفا قرار گرفتند(دارو با مقدار ۳ میلیون واحد، ۳ بار در هفته و از راه تزریق زیر جلدی تجویز شد) و پس از ۳ ماه نیز از آن ها نمونه گیری به عمل آمد. هموسیستئین پلاسما با استفاده از کیت سنجش هموسیستئین شرکت پارس آزمون ایران و به روش اسپکتروفتومتریک (UV/Visible, Shekel 1500, Germany) مورد سنجش قرار گرفت. کلسترول، تری گلیسرید، کراتینین و لیپوپروتئین ها هم به روش آنزیماتیک اندازه گیری شدند. بررسی های آماری نیز توسط آزمون t-test و آزمون همبستگی در نرم افزار SPSS vol.17 صورت گرفت. از آزمون one-Sample Kolmogorove-Smirnov Test نیز برای تعیین نوع توزیع داده های مربوط به هر پارامتر استفاده شد. سطح معنی داری $P<0.01$ در نظر گرفته شد.

یافته های پژوهش

میانگین سنی افراد حاضر در گروه بیماران برابر ۳/۳۷±۳۹/۲۰ سال و میانگین سنی افراد حاضر در گروه کنترل برابر ۳/۰۸±۳۴/۷۳ سال بود که اختلاف آماری معنی داری از لحاظ سنی بین دو گروه مشاهده نشد($P>0.352$). جدول شماره ۱ نتایج حاصل از آزمون t-test برای پارامترهای مورد مطالعه را به طور خلاصه نشان می دهد. سطوح هموسیستئین در افراد مبتلا به هپاتیت B نسبت به گروه کنترل دچار افزایش معنی دار شده بود($P<0.001$) ولی بعد از ۳ ماه درمان با اینترفرون، سطوح پلاسمایی هموسیستئین نسبت به قبل از درمان دچار کاهش شد($P<0.0001$) و با مقادیر گروه کنترل اختلاف معناداری را نشان نداد($P>0.806$). مطالعه نتایج به دست آمده برای کلسترول نشان داد که کلسترول افراد بیمار(قبل از درمان) نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان می دهد($P<0.002$)، ولی هیچ اختلاف آماری معناداری بین سطوح قبل و بعد از درمان با اینترفرون آلفا مشاهده نشد($P>0.206$). غلظت تری گلیسرید نیز در افراد بیمار(قبل از درمان) نسبت به گروه کنترل دچار افزایش شده بود($P>0.036$) ولی بین مقادیر پلاسمایی قبل و بعد از درمان با اینترفرون آلفا اختلاف معنی داری وجود نداشت($P>0.5$). هم چنین یافته ها نشان می دهند که مقادیر پلاسمایی کراتینین نیز در افراد مبتلا به هپاتیت B دچار افزایش معنی داری شده است($P<0.002$) و حتی این افزایش پس از درمان با اینترفرون آلفا نیز وجود داشت، به طوری که سطوح پلاسمایی کراتینین از ۲/۱۵±۶۷/۴۳ mmol/l در قبل از درمان به ۲/۴۴±۷۴/۹۰ mmol/l بعد از درمان رسید($P<0.002$). مقادیر پلاسمایی LDL قبل از درمان با اینترفرون آلفا، با سطوح پلاسمایی LDL افراد حاضر در گروه کنترل فاقد اختلاف معنی دار بود($P>0.493$). پس از ۳ ماه درمان با اینترفرون آلفا نیز سطوح LDL با سطوح قبل از درمان اختلاف معنی داری را نشان نداد($P>0.601$). غلظت پلاسمایی VLDL قبل از درمان بیماران مبتلا به هپاتیت B افزایش معنی داری را نسبت به سطوح VLDL گروه

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

کنترل نشان داد(P<0.007) ولی با سطوح VLDL بعد از درمان فاقد اختلاف معنی دار بود(P>0.129). در بررسی نتایج به دست آمده برای HDL نیز سطوح پلاسمایی HDL افراد بیمار نسبت به گروه کنترل کاهش نشان داد ولی به صورت معنی دار نبود(P>0.041). این کاهش پس از درمان با اینترفرون آلفا نیز وجود داشت و سطوح پلاسمایی HDL از ۴۸/۷۶±۳/۸۵ mg/dl در قبل از درمان به mg/dl ۴۰/۵۹±۲/۰۵ بعد از درمان رسید(P>0.014).

جدول شماره ۲ نیز همبستگی بین هموسیستئین با سایر پارامترهای اندازه گیری شده را در بعد از درمان نشان می دهد. با توجه به آزمون one-Sample Kolmogorove-Smirnov Test تمام داده های مربوط به هر پارامتر از توزیع نرمال برخوردار بودند(P>0.01) و به همین علت از ضریب همبستگی پیرسون برای تعین نوع همبستگی استفاده شد. نتایج به دست آمده نشان می دهند که سطوح هموسیستئین پلاسما با پارامترهای سن(P<0.001, r:0.448) و کراتینین(P<0.001, r:0.408) دارای یک همبستگی مثبت معنی دار می باشد.

جدول شماره۱. میانگین پارامترهای اندازه گیری شده در گروه های مختلف

پارامتر	گروه کنترل	گروه بیمار(قبل از درمان)	گروه بیمار(بعد از درمان)
هموسیستئین(µmol/l)	۱۱/۰۵ ±۰/۲۸*	۱۴/۲۰ ± ۰/۶۴*†	۱۱/۳۵ ± ۰/۳۹†
کلسترول (mg/dl)	۱۰۷/۴۳ ± ۱۰/۱۷*	۱۵۰/۴۴ ± ۸/۶۰*	۱۵۷/۲۹ ± ۶/۶۰
تری گلیسرید (mg/dl)	۶۰/۱۹ ±۸/۵۴*	۸۹/۳۲ ±۱۲/۰۲*	۹۳/۸۴ ± ۹/۵۱
کراتینین (mmol/l)	۶۲/۳۵ ±۱/۳۱*	۶۷/۴۳ ±۲/۱۵*†	۷۴/۹۰ ± ۲/۴۴†
HDL (mg/dl)	۵۹/۲۲ ±۵/۹۵*	۴۸/۷۶ ±۳/۸۵*†	۴۰/۵۹ ± ۲/۰۵†
LDL (mg/dl)	۷۹/۸۲ ±۵/۵۹	۸۱/۲۹ ±۶/۰۷	۸۴ ± ۳/۹۷
VLDL(mg/dl)	۱۲/۳۵ ±۱/۳۱*	۱۷/۴۳ ±۵/۱۵*	۲۰/۹۶ ± ۴/۷۴

* میانگین پارامتر در گروه کنترل با میانگین قبل از درمان گروه بیمار دارای اختلاف معنی دار در سطح ۰/۰۱ می باشد.
†میانگین پارامتر در قبل از درمان با مقادیر بعد از درمان دارای اختلاف معنی دار در سطح ۰/۰۱ می باشد.

جدول شماره ۲. همبستگی بین هموسیستئین و سایر پارامترها

پارامتر	r (Pearson Correlation)	P
سن	۰/۴۴۸	۰/۰۰۱
کلسترول	۰/۲۷۲	۰/۰۳۵
تری گلیسرید	۰/۲۵۳	۰/۰۴۸
کراتینین	۰/۴۰۸	۰/۰۰۱
HDL	۰/۲۶۷	۰/۰۳۹
LDL	۰/۱۱۷	۰/۳۳۷
VLDL	۰/۲۹۴	۰/۰۲۳

سطح معنی داری ۰/۰۱ می باشد.

بحث و نتیجه گیری

اینترفرون آلفا در تقسیم بندی اینترفرون ها عضوی از اینترفرون های کلاس I طبقه بندی می شود(۱۸). این اینترفرون به گیرنده های گلیکوپروتئینی خود در سطح سلول ها متصل و مسیرهای سیگنال دهی مختلفی را فعال می کند که از آن ها می توان به مسیر MAP کیناز، مسیر JAK-STAT و مسیر CRK اشاره کرد(۲۰،۲۱). امروزه از اینترفرون آلفا نوترکیب در درمان هپاتیت B استفاده می شود(۱۸).

بالا بودن سطح هموسیستئین پلاسما عامل خطر مستقل آترواسکلروز است و حتی افزایش متوسط آن ممکن است ریسک بیماری قلبی-عروقی را زیاد

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

کند(۷). محصولات لیپیدی حاصل از اکسیداسیون LDL با واسطه استرس اکسیداتیو ناشی از هموسیستئین باعث تحریک فعالیت پلاکت ها و افزایش تولید فاکتورهای رشد می شود. فاکتورهای مذکور نیز باعث القاء تکثیر سلول های عضلات صاف دیواره عروق شده و در نهایت باعث هایپرتروفی عروقی و پیشرفت آترواسکلروزیس می گردند(۲۲). در مطالعه ای که سیگنورلو و همکاران در سال ۲۰۰۷ انجام دادند افزایش سطوح رادیکال های آزاد را بر اثر افزایش هموسیستئین نشان دادند(۲۳). هم چنین هایپر هموسیستئینمی باعث افزایش ورود هموسیستئین به داخل سلول ها شده و احیای آن صورت می پذیرد. افزایش غلطت هموسیستئین احیاء شده داخل سلولی به دلیل مصرف +NAD و گلوتاتیون باعث کاهش غلظت و فعالیت سیستم آنتی اکسیدانی می گردد(۱۵،۲۴). کاهش فعالیت آنتی اکسیدانی، افزایش فرآیند مسیر لیپید پراکسیداسیون(که ناشی از تاثیر رادیکال های آزاد است) و تولید محصولات خطرناکی مثل مالون دی آلدئید را باعث می گردد(۲۴،۲۵). این ترکیبات باعث آسیب شدید به سلول های آندوتلیال عروق و آترواسکلروزیس می گردند. افزایش سطح مالون دی آلدئید نشان دهنده افزایش سطح پراکسیداسیون لیپیدها می باشد(۲۶). آقا محمدی و همکاران همبستگی مثبت بین هموسیستئین و مالون دی آلدئید را نشان داده اند(۲۷). سیگنورلو و همکاران در سال ۲۰۰۷ توانسته بودند همبستگی مثبت بین هموسیستئین و ROS را نشان دهند. آن ها هم چنین بیان کردند که بین افزایش سطوح هموسیستئین و ROS با کاهش سطوح NOx، cGMP و گلوتاتیون یک همبستگی منفی برقرار می باشد(۲۳). هموسیستئین موجود در سلول های آندوتلیال عروق باعث قطع کارکرد و کاهش بیان دو آنتی اکسیدانت مهم داخل سلولی یعنی گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیس موتاز در شرایط Invivo و Invitro می شود. گلوتاتیون پراکسیداز می تواند باعث تبدیل پراکسید هیدروژن و لیپید پراکسیدها به ترکیبات الکلی شده و ضمناً می تواند به عنوان پراکسی نیتریت ردوکتاز عمل کرده و باعث احیا ترکیب مذکور گردد(۲۸،۲۹). اگر پراکسید هیدروژن توسط گلوتاتیون پراکسیداز تجزیه نشود، در حضور یون آهن و مس به رادیکال هیدورکسیل(که شروع کننده زنجیر ها پراکسیداسیون لیپیدها است) و آنیون هیدروکسید(که باعث ایجاد آسیب بافتی می شود) تبدیل می شود(۳۰). ضمناً افزایش سطح لیپید پراکسیدازها باعث افزایش تولید رادیکال پراکسیل شده و آن هم باعث تبدیل نیتریک اکساید به لیپید پراکسی نیتریت ها می شود. از این رو کاهش گلوتاتیون پراکسیداز می تواند باعث کاهش غلظت و فعالیت نیتریک اکساید(از طریق دو مکانیسم، افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن ودیگری افزایش لیپید هیدروپراکسیدها) شود(۲۵). سوپراکسید دیس موتاز خارج سلولی(از آنزیم های گلیلو پروتئینی است) که بین ترکیبات گلیکوز آمینوگلیکان های سطح سلول قرار گرفته و می تواند تحت تاثیر هموسیستئین پلاسما قرار گیرد، به طوری که هموسیستئین با تغییری که در پروتئوگلیکان هپاران سولفات موجود در سطح سلول های آندوتلیال عروق ایجاد می کند باعث کاهش اتصال سوپراکسید دیس موتاز به سطح سلول های آندوتلیال شده و این مکانیسم باعث از دست دادن توانایی آنتی اکسیدانتی و محافظتی سوپراکسید دیس موتاز خارج سلولی در سطح سلول های آندوتلیال عروق(در برابر استرس اکسیداتیو) می شود(۳۱). هموسیستئین هم چنین با افزایش تشکیل ترومبوکسان A2 و فعال نمودن فاکتور پنج(V) و کاهش فاکتور هفت(VII)، از علل اصلی ایجاد ترمبوز و متعاقب آن بروز بیماری های قبلی–عروقی به شمار می رود(۲۳،۳۲). بسیاری از مطالعات افزایش سطح ترومبوکسان A2 را به دنبال افزایش سطوح هموسیستئین نشان داده اند(۳۲).

در مطالعه حاضر سطوح هموسیستئین پلاسما در افراد بیمار(قبل از درمان) نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان داد($P<0.001$). چوئی و همکاران در سال ۲۰۰۵ افزایش سطوح هموسیستئین را در افراد مبتلا به هپاتیت B نشان دادند و بیان کردند که این افراد در معرض بروز بیماری های قلبی–عروقی می باشند(۶). مصطفی و همکاران نیز در سال ۲۰۱۲ توانستند سطوح هموسیستئین افزایش یافته را در افراد مبتلا به هپاتیت C با استفاده از اینترفرون آلفا کاهش

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

دهند(۱۹). آن ها پس از ۳ ماه درمان بیماران با اینترفرون آلفا توانستند مقادیر هموسیستئین را دچار کاهش معنی داری کنند($P<0.0001$). در بررسی حاضر نیز پس از ۳ ماه درمان بیماران با اینترفرون آلفا، میزان سطوح پلاسمایی هموسیستئین نسبت به قبل از درماان دچار کاهش معنی داری شد($P<0.0001$) به طوری که با سطوح هموسیستئین افراد گروه کنترل اختلاف معنی داری را نشان نداد($P<0.806$).

افزایش سطوح کلسترول نیز به عنوان فاکتور خطر بیماری های قلبی–عروقی تلقی می شود(۳۲) و در این مطالعه شاهد افزایش سطوح کلسترول و تری گلیسرید در افراد بیمار بودیم. سطوح این دو پارامتر بعد از اینترفرون درمانی دچار افزایش شد ولی این افزایش به صورت معنی دار نبود(جدول شماره ۱). شواهدی وجود دارد که نشان می دهد استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش هموسیستئین باعث اختلال در نظم و مسیر پاسخ استرول درون زا و در نتیجه منجر به افزایش بیوسنتز کبدی و جذب کلسترول و تری گلیسرید می شود(۳۲). مطالعات بالینی بیان می کنند که افزایش هموسیستئین به مقدار ۵ میکرومول در لیتر مشابه افزایش کلسترول تام به مقدار ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر است(۳۳،۳۴). افزایش تری گلیسرید از طریق افزایش فاکتورهای VII و X سیستم انعقادی و افزایش تولید فیبرین و ترومبین زمینه را برای ترومبوزیس مساعد می کند(۳۵،۳۶). آتروژنزیس توسط سطوح بالای تری گلیسرید، VLDL، LDL و سطوح پایین HDL القاء می گردد(۳۷). در مطالعه حاضر چنین شرایطی مشاهده شد ولی درمان با اینترفرون آلفا توانست این فرآیند را کنترل کند، طوری که مقادیر کلسترول، تری گلیسرید، VLDL، LDL فاقد اختلاف معنی دار با نتایج قبل از درمان بودند ولی سطوح HDL هم چنان دچار کاهش معنی داری شده بود.

با توجه به نتایج به دست آمده، درمان با اینترفرون آلفا باعث کاهش سطح هموسیستئین پلاسما در افراد مبتلا به هپاتیت B شد و به احتمال شاید بتوان گفت که درمان افراد مبتلا به هپاتیت B با اینترفرون آلفا احتمال بروز بیماری های قلبی–عروقی را در این بیماران کاهش می دهد. لذا پیشنهاد می شود بیماران مبتلا به هپاتیت B که با اینترفرون آلفا درمان نمی شوند از نظر سطح هموسیستئین پلاسما و بروز بیماری های قلبی–عروقی مورد پایش قرار گیرند.

سپاسگزاری

از جناب آقای رضا اسدزاده که در اجرای این تحقیق و نگارش مقاله ما را یاری دادند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

References

1.Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. Diabetes1999;48: 1-9.

2.Yoshida K, Hirokawa J, Tagami S, Kawakami Y, Urata Y, Kondo T. Weakened cellular scavenging activity against oxidative stress in diabetes mellitus: regulation of glutathione synthesis and efflux. Diabetology1995;38:201-10.

3.Maechler A.C, Sanders R.A, Watkins J.B. Oxidative stress and antioxidand:a review. J Mol Biochem2003;17: 24-38.

4.Finkelstein JD. Methionine metabolism in liver diseases. Am J Clin Nutr2003;77:1094-5.

5.Nair S, Perrillo RP. Hepatitis B and D: In: Zakim D, Boyer TO, Hepatology, editors. A textbook of liver disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003, p. 993.

6.Chui S H, Chan K, Chui AK K, Shek LSL, Wong RNS. The effects of a Chinese medicinal suppository (Vitalliver) on insulin-like growth factor 1 and homocysteine in patients with hepatitis B infection. Phytother Res2005;19:674–8.

7.Audelin MC, Genest Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Atherosclerosis 2001; 159:497-511.

8.Maechler AC, Sanders RA, Watkins JB. Oxidative stress and antioxidand: a review. J Mol Biochem2003; 17: 24-38.

9.Shukla N, Thompson C.S, Angelini G.D, Mikhailidis D.P, Jeremy J.Y. Homocysteine enhances impairment of endothelium-dependent relaxation and guanosine cyclic monophosphate formation in aortae from diabetic rabbits. Diabetologia2002;45:1325-31.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

10.Blom HJ. Consequences of homocysteine export and oxidation in the vascular system. Semin Thromb Hemost2000;26:227-32.
11.Lang D, Kredan MB, Moat SJ, Hussain SA, Powell CA, BellamyMF, et al. Homocysteine-induced inhibition of endothelium dependent relaxation in rabbit aorta: role for superoxide anions. Arterioscler Thromb Vasc Biol2000;20: 422-7.
12.Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. Arch Intern Med2007; 167: 31-9.
13.Harker LA, Ross R, Slichter SJ, et al. Homocysteine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial injury and platelet response in its genesis. J Clin Invest1976; 68: 731-9.
14.Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, et al. Homocysteinemia, vascular injury and arterial thrombosis. N Engl J Med. 1974; 291: 537-44.
15.Zalewski P, Millard S, Forbes I, Kapaniris O, Slavotinek S. Video image analysis of labile Zn in viable pancreatic Islet cells using specific fluorescent probe for Zn. J Histochem 1994; 42: 877-84.
16.Prasad K, Kalra J, Lee P. Oxygen free radicals as a mechanism of hypercholesterolemic atherosclerosis: Effects of Probucol. Int J Angiol1994; 3:100-4.
17.Davis GL. Interferon treatment of chronic Hepatitis C. Am j Med. 1994; 96: 41-6.
18.Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. Endocrinol Metab Clin North Am2007; 36: 1051-66.
19.Mustafa M, Hussain S, Qureshi S, Akbar MS, Kazmi AR, Naeem M. [Study of the effect of antiviral therapy on homocysteinemia in hepatitis C virus-infected patients]. BMC Gastroenterology 2012; 12:117-23.(Persian)
20.Parmar S, Platanias LC. Interferons: mechanisms of action and clinical applications. Curr Opin Oncol 2003; 15: 431-39.
21.Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. Oncologist 2001; 6: 34-55.
22.Prasad K. Homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease. Int J Angiol 1999; 8: 76-81.
23.Signorello MG, Viviani GL, Armani U, Cerone R, Minniti G, Piana A, LeonciniG. Homocysteine, reactive oxygen species and nitric oxide in type 2 diabetes mellitus. Thromb Res2007; 120: 607-13.
24.Ahuja A, Dev K, Tanwar RS, Selwal KK, Tyagi PK. Copper mediated neurological disorder: Visions into amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer and Menkes disease. J Trace Elem Med Biol 2015; 29: 11-23.
25.Wollheim CB, Herrera P, Muzzin P. Increasing uncoupling protein-2 in pancreas beta cells does not alter glucose induced insulin secretion but decreases production of reactive oxygen species. Diabetologia 2006; 50: 84-94
26.Erdogan HM, Karapehlivan M, Citil M, Atakisi O, Uzlu E, Unver A. Serum sialic acid and oxidative stress parameters changes in cattle with leptospirosis. Vet Res Commun 2008; 32: 333-9.
27.Aghamohammadi V, Pourghassem B, Aliasgharzadeh A. [Evaluation of the level of plasma homocysteine in patients with type 2 diabetes mellitus under metformin treatment and its correlation with serum total antioxidant capacity, malondialdehyde, creatinine, insulin resistance and glycemic control]. J Zanjan Uni Med Sci2011; 19: 1-12. (Persian)
28.Toborek M, Kopieczna-Grzebieniak E, Drozdz M, et al. Increased lipid perioxidation as a mechanism of methionine-induced atherosclerosis in rabbits. Atherosclerosis 1995;115: 217-22.
29.Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium relaxing factor and related oxides of nitrogen. J Clin Invest1993; 91:308-13.
30.Jomova k, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. Toxicology 2011; 283: 65-87.
31.Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Homocysteine a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparin sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. J Clin Invest 1993; 92: 1381-92.
32.Siqueira Erika RF, Oliveira PMS Cláudia, TC Muniz Maria, Silva Filipe,

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

MMB Pereira Leila, Carrilho Flair J. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and high plasma homocysteine in chronic hepatitis C (CHC) infected patients from the Northeast of Brazil. Nut J 2011; 10: 86-92.
33.Joubert LM, Manore MM. Exercise, nutrition, and homocysteine. Int J Sport Nutr Exe Metab 2006; 16: 341-61.
34.Sutken E, Akalin A, Ozdemir F, Colak O. Lipid profile and levels of homocysteine, leptin, fibrinogen and C-reactive protein in hyperthyroid patients before and after treatment. Dicle Med J 2010; 37: 1-7.
35.Castelli WP. The triglyceride issue a view from Framingham. Am Heart J 1986; 112: 432-7.
36.Rogers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. J Clin Invest 1986; 77: 1909-17.
37.Austin MA. Plasma triglycerides as a risk factor for coronary artery disease: the epidemiological evidence and beyond. Am J Epidemiol 1989; 129: 249-56.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

Evaluating the Effect of Interferon Alpha Therapy on Plasma Levels of Hemocysteine in Patients with Hepatitis B

Esmaielpour P[1],Ghochani M[2]*

(Received: April 15, 2015 Accepted: June 13, 2015)

Abstract

Introduction: Hyperhemocysteinemia is a risk factor for cardiovascular diseases. Some studies reported that plasma level of hemocysteine increases in patients with hepatitis B. The aim of this study was to peruse the effect of interferon-alpha on hemocysteine levels in patients with hepatitis B. Interferon alpha (IFN-α) is a therapeutic agent for treatment of hepatitis B.

Materials & methods: 20 patients with hepatitis B participated in this study. Plasma levels of hemocysteine assayed before and after IFN-α therapy and data were compared by using t-test and correlation.

Findings: Plasma levels of hemocysteine in patients group showed a significant increase compared to the control group ($p<0.001$). IFN-α therapy reduced plasma levels of hemocysteine compared to before treatment ($p<0.0001$) and hemocysteine levels after treatment did not show any significant difference compared to the control group ($P> 0.806$).

Discussion & Conclusions: Results showed that plasma levels of hemocysteine increased in patients with hepatitis B and treatment by Interferon-alpha reduced hemocysteine levels. Interferon-alpha was also able to inhibit atherogenesis development.

Keywords: Hemocysteine, Interferon-alpha (IFN-α), Hepatitis B

1. Dept of Cellular and Molecular Biology, Islamic Azad University, Ahar Branch, Ahar, Iran
2.Dept of Cellular and Molecular Biology, Islamic Azad University, Bonab Branch, Bonab, Iran
** Correspondin author Email: parinazesmailpoor@yahoo.com*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]